

Aus der Universitäts - Kinderklinik der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. Köttgen

DIE LEUKÄMIEFÄLLE DER UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK MAINZ

VON 1956 - 1965

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Rudolf Lipp

aus Berlin

Mainz 1968

Aus der Universitäts - Kinderklinik der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. Köttgen

DIE LEUKÄMIEFÄLLE DER UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK MAINZ

VON 1956 - 1965

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Rudolf Lipp

aus Berlin

Mainz 1968

Dekan: Professor Dr. Schürmann
Referent: Privatdozent Dr. Toussaint
Korreferent: Professor Dr. Köttgen



INHALT

	Seite
Einleitung	1
I. Material	3
1. Gesamtzahl der Patienten und ihre Verteilung nach Leukämieart	3
2. Geschlechtsverteilung	4
3. Neueintritte	5
4. Altersverteilung	6
II. Klinische Untersuchungsbefunde	7
A. Zur Anamnese (eigene Untersuchungen)	7
1. Häufigkeit und Reihenfolge der ersten von den Eltern bemerkten Symptome der Paraleukoblasten-leukämie	7
2. Häufigkeit der Infektionskrankheiten, die unmittelbar vor der Aufnahme auftraten	10
B. Laborbefunde und klinische Zeichen der Krankheit	11
1. Symptome der Knochenmarkshemmung	11
a) peripheres Blutbild	11
α) Hämoglobingehalt	11
β) Leukozyten	13
γ) Thrombozyten und Blutungsneigung	15
δ) Knochenmarkbefunde	16
2. Symptome blastomatöser Zellwucherungen	17
a) Lymphknotenschwellungen	17
b) Hepatosplenomegalie	17
III. Therapie	19
1. Zusammenstellung der benutzten Medikamente	19
2. Therapie-Schema	19
3. Definition der Remission	21

	Seite
4. Eigene Untersuchungen	21
a) Häufigkeit der Remissionen in Abhängigkeit der Therapie	21
b) Geschwindigkeit des Remissionseintritts in Ab- hängigkeit von der Therapie	25
c) Dauer der Remission in Abhängigkeit von der Therapie	25
d) Bluttransfusionen	29
e) Nebenwirkungen	29
5. Einfluß besonderer initialer Merkmale auf die Überlebenszeit	30
a) Die Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der Diagnose- stellung vor Therapiebeginn	30
b) Die Splenomegalie zum Zeitpunkt der Diagnose- stellung vor Therapiebeginn	32
IV. Vergleich mit den Ergebnissen aus der Literatur und Dis- kussion	33
a) Definition der Remission	33
b) Therapieschemata	34
c) Zusammenstellung der Resultate und Diskussion	36
d) die Überlebenszeit	37
a) eigene Ergebnisse	37
b) Vergleich der Überlebenszeiten und Diskussion	37
Zusammenfassung	41
Literaturverzeichnis	43

EINLEITUNG

Das von Rudolf VIRCHOW im Jahre 1845 erstmals beschriebene Krankheitsbild der Leukämie ist bis heute ätiologisch, zytologisch und therapeutisch ein ungelöstes Problem geblieben. Gegenüber der früheren Lehre von der "Hyperplastischen Systemerkrankung" (28) werden heute eine Tumor- und eine Infektionstheorie diskutiert. Wichtige Erkenntnisse zur Frage der Virusätiologie der Leukämie wurden durch die Untersuchungen insbesondere von GROSS (12, 13) und GRAFFI (11) gewonnen. Aufgrund tierexperimenteller Ergebnisse, wo spontan oder nach Virusinfektion Thymus- und Schilddrüsentumoren auftraten, die dann in Leukämie übergingen, und den beim Menschen beobachteten gleichenden Übergängen von Tumoren in Leukämien, stehen sich die Anhänger der Tumor- und der Infektionstheorie nicht gegensätzlich gegenüber (23).

Als wichtiger Beitrag zur Ätiologie der Leukämie hat sich die Familienforschung erwiesen. GUASCH (14) fand, daß familiäres Vorkommen bei jedem Typ von Leukämie zwar nicht groß ist, aber doch ein wenig häufiger als es gewöhnlich der Fall ist. Bemerkenswert ist ein hoher Befall von Tumoren bei Verwandten leukämiekranker Patienten (22). Von besonderer Bedeutung sind Zwillingserkrankungen. Bei der Durchsicht der Literatur ergab sich bei eineiigen Zwillingen eine eindeutige höhere Leukämiefrequenz (16, 17). Eine Zunahme der Leukämieerkrankungen in den ersten 10 Lebensjahren als Folge ionisierender Bestrahlung während der Schwangerschaft wurde nachgewiesen (15,30). Weiter besteht eine signifikante Häufung von Leukämie bei Kindern mit Mongolismus (2, 7, 8, 21).

Sieht man einmal von der chronischen myeloischen Leukämie ab, so macht die Differenzierung der akuten Leukämien in eine myeloische und eine lymphatische Leukämie im Kindesalter deutliche Schwierigkeiten. Wir schließen uns daher dem von FANCONI (5) geprägten Begriff der Paraleukoblastenleukämie (P.L.) an. Man versteht unter Paraleukoblasten unreife, ungranulierte, pathologische Zellen in einem monotonen Markbild, deren Herkunft - ob myeloisch

oder lymphatisch - nicht zu entscheiden ist.

Die Leukämie ist bis heute eine fast immer tödliche Krankheit. Trotz dieser hoffnungslosen Lage hat sich aber die Prognose, besonders der akuten Leukämie im Kindesalter, gebessert. Durch die moderne Therapie ist es gelungen, nicht nur das Allgemeinbefinden der Patienten erheblich zu bessern, sondern auch die Überlebenszeit wesentlich zu verlängern, was vor allem auch auf einen Fortschritt in der Beherrschung der gefährlichen Komplikationen der Grundkrankheit, wie Infektionen, zurückzuführen ist.

Nach BURCHENAL und Mit. (26) konnte man mit der früheren Therapie mit einer Überlebenszeit von durchschnittlich 20 Wochen, bei Kindern unter 4 Jahren mit 17 Wochen nach Auftreten der ersten Krankheitszeichen rechnen. Nach Einführung der modernen Behandlung kann man heute eine durchschnittliche Überlebenszeit in der Größenordnung von 8 - 13 Monaten bei P.L. erwarten, wie Veröffentlichungen über ein größeres Krankengut zeigen (6, 29, 33). Erfreulich ist die Tatsache, daß ein kleinerer Prozentsatz akuter Leukämien die kritische 5-Jahre-Remissionszeit überlebt (9, 32). Auch in unserem Krankengut befindet sich ein Mädchen seit 5 Jahren im Zustand der Remission. Es ist aber verfehlt, solche "Langzeitremissionen" bereits als Dauerheilungen zu bezeichnen.

In der vorliegenden Arbeit werden die Leukämiefälle zusammengestellt, die in den Jahren 1956 bis einschließlich 1965 in der Universitäts-Kinderklinik Mainz beobachtet worden sind. Aufgrund der an diesem Krankengut angestellten Untersuchungen soll versucht werden, sowohl die Vorgeschichte zum Zwecke der Früherkennung darzustellen, als auch den klinischen Verlauf der akuten Leukämie im Kindesalter in Abhängigkeit von der Therapie zu beurteilen, ferner die erzielten Ergebnisse der Behandlung auszuwerten.

I. MATERIAL

Die Diagnose der Leukämie wurde in fast allen Fällen außer nach den üblichen Blutuntersuchungen aufgrund einer Knochenmarkpunktion gestellt. Nach dieser ersten diagnostischen Knochenmarkpunktion wurde bis auf wenige Ausnahmen auf weitere Verlaufskontrollen verzichtet, um den erkrankten Kindern die Belastung des Eingriffes zu ersparen. Zur Beurteilung des jeweiligen Krankheitsstadiums haben sich die Untersuchungen des peripheren Blutbildes und sonstige klinische Untersuchungen als durchaus ausreichend erwiesen (3).

Tabelle 1

Die Leukämiefälle der Universitäts-Kinderklinik Mainz 1956 bis 1965

Form	Gesamtzahl	männl.	weibl.
Paraleukoblastenleukämie	96	53	43
chronische myeloische Leukämie	2	1	1
Insgesamt Leukämien	98	54	44

1. Gesamtzahl der Patienten und ihre Verteilung

nach Leukämieart

In den Jahren 1956 bis einschließlich 1965 wurde in der Universitäts-Kinderklinik Mainz in 98 Fällen die Diagnose Leukämie gestellt, und zwar ergaben sich 96 Paraleukoblastenleukämien und 2 chronische myeloische Leukämien. Das entspricht 0,3 % aller in diesem Zeitraum in der Kinderklinik aufgenommenen Patienten.

In den folgenden Ausführungen werden ausschließlich die Formen der Paraleukoblastenleukämie berücksichtigt.

2. Geschlechtsverteilung

Aus dem untersuchten Krankengut geht hervor, daß die Knaben mit 55 % gegenüber den Mädchen mit 45 % etwas häufiger erkrankten. Der bevorzugte Befall der Knaben stimmt mit vielen Beobachtungsreihen aus der Literatur überein (2, 23). Prüft man das Geschlechtsverhältnis an einer Binomialverteilung, so muß die Nullhypothese, daß Mädchen und Knaben von der Krankheit gleich häufig betroffen sind, weiter beibehalten werden. ¹⁾

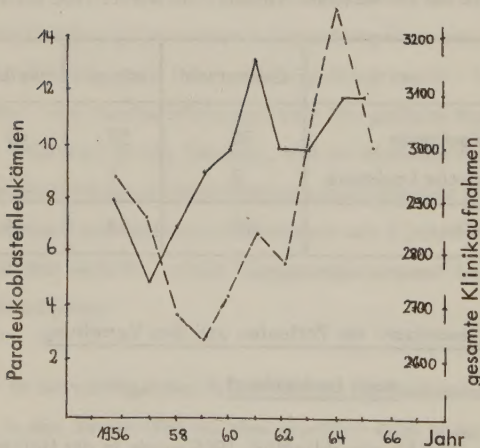


Abb. 1 Paraleukoblastenleukämiefälle und gesamt Klinikaufnahmen der Universitäts-Kinderklinik Mainz 1956 - 1965
----- Gesamtaufnahmen
—— P.L.-Fälle

1) s. Literaturverzeichnis Nr. 31

3. Neueintritte

Die Kurve in Abb. 1 zeigt, daß seit 1957 eine kontinuierliche Zunahme an Neueintritten zu verzeichnen ist; sie erreichte 1961 mit 13 Fällen ihren Gipfel und ist jetzt nach einem leichten Abfall seit 1964 auf wieder 12 Fälle jährlich angelangt. Viele Autoren stellen heute eine echte Zunahme der Leukämie fest (1, 24). Man muß aber beachten, daß die ärztliche Diagnostik fortschrittlicher und das Einzugsgebiet gerade unserer Klinik größer geworden ist. Eindrucksvoll ist die Beobachtung, daß zwischen der Höhe der Leukämiemortalität und der Arztdichte signifikante Beziehungen bestehen (27).

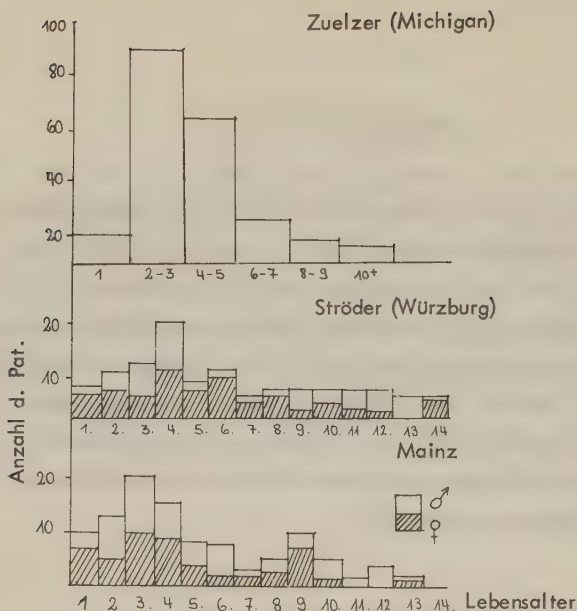


Abb. 2 Altersverteilung der Leukämie im Kindesalter.

4. Altersverteilung

Bei unserem Krankengut findet sich eine starke Häufung der P.L. im 3. und 4. Lebensjahr und ein nochmaliger Gipfel im 9. Lebensjahr. Beim Vergleich dieser Ergebnisse mit denen anderer Autoren (2, 23, 32) s. Abb. 2) kann man damit übereinstimmend feststellen, daß sich ein deutliches Maximum zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr abzeichnet.

Tabelle 2

Unterteilung des Krankenguts in seine einzelnen Aufnahmen

Es kamen zur 1. Aufnahme	2. Aufn.	3. Aufn.	4. Aufn.	5. Aufn.	6. Aufn.
Patienten 96	57	30	10	7	2
davon verstarben 35	26	19	3	5	2
keine näh. Angaben 1	0	0	0	0	0
es leben ohne weitere Aufn. 3	1	1	0	0	0
96 - 39 = 57 - 27 = 30 - 20 = 10 - 3 = 7 - 5 = 2					

II. KLINISCHE UNTERSUCHUNGSBEFUNDE

Wie Tab. 2 zeigt, gab es Patienten, die bis zu sechsmal in der Klinik behandelt wurden. Im Durchschnitt kam es zu 2 stationären Aufnahmen. Fünf Patienten lebten noch, als diese Untersuchungen abgeschlossen wurden. Bei einem Patienten, der auf Wunsch der Eltern gegen ärztlichen Rat ohne Remission aus der Klinik entlassen wurde, konnten über den Verbleib keine näheren Angaben gemacht werden.

A. Zur Anamnese (Eigene Untersuchungen)

Der Beginn der P.L. ist sehr uncharakteristisch. Um die Dauer der Vorgeschichte zu ermitteln, ist man auf die Angaben der Eltern angewiesen. Wie alle anamnestischen Angaben sind auch diese abhängig von deren Intelligenz, Beobachtungsgabe und Besorgtheit um ihr Kind. Bei den durchgeführten Untersuchungen betrug nach Angaben der Eltern die Dauer der auf die Leukämie zu beziehenden Beschwerden bis zur Diagnosstellung im Durchschnitt 4 - 5 Wochen.

1. Häufigkeit und Reihenfolge der ersten von den Eltern bemerkten Symptome der Paraleukoblastenleukämie (s.Tab.3)

Der praktische Arzt, dem die erkrankten Kinder meistens zuerst vorgestellt werden, sieht sich einer Vielzahl uncharakteristischer Erscheinungen gegenüber. Aus den Anamnesen der Krankenakten geht hervor, daß vor der ersten Klinikaufnahme am häufigsten die Symptome Blässe, Mattigkeit, Fieber und Appetitlosigkeit auftraten, gefolgt von Blutungen, dann eine Gruppe von Erscheinungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Lymphknotenschwellungen und Knochenschmerzen. Bei der Frage der Reihenfolge des Auftretens dieser Symptome muß die Blässe als erstes genannt werden, dann erst folgen

mit Abstand Fieber und Appetitlosigkeit. Bei weiteren Rezidiven tritt die Blässe als erstes Symptom zurück, es überwiegen mehr Appetitlosigkeit, Fieber, Mattigkeit und Bauchschmerzen. Diese Untersuchungsergebnisse stimmen gut mit den von anderen Autoren gemachten Angaben überein (18, 23, 24).

Die genannten Knochen- und Gelenkschmerzen geben oft Anlaß zu Fehldiagnosen. Wenn zu diesen Symptomen noch ein systolisches Geräusch tritt, wird häufig die Diagnose "rheumatische Erkrankung" gestellt. Oft ist das Blutbild noch normal, wenn diese Beschwerden auftreten, so daß die Differentialdiagnose schwierig ist.

Häufigkeit und zeitliche Reihenfolge anamnestischer Angaben bei Paraleukoblastenleukämien

	1. Aufnahme	Sa.	2. Aufnahme	Sa.	3. Aufnahme	Sa.	4. Aufn.	Sa.	5. Aufn.	Sa.	6. Aufn.	Sa.
Reihenfolge des Auftretens der Symptome	1. 2. 3. 4. 5. 6.		1. 2. 3. 4. 5. 6.		1. 2. 3. 4. 5. 6.		1. 2. 3.		1. 2. 3.		1. 2. 3.	
Symptome												
Blässe	26 15 8 7 2	58	4 2 1 2 2	11	2 1 1	4						
Blutungen	10 6 8 8 3 1	36	3 2 1 2	8	1 5 1 1	8	2	2	1 1 1	3	1	1
Mattigkeit	6 16 12 4 4 1	43	3 6 7 2	18	4 2 1	7	1	1	1	1	1	1
Bauchschmerzen	7 2 3 2 2 2	18	4 7 1 2	14	3	3	1	1	1	1		
Übelkeit, Erbrechen	1 6 10 2 1 1	21	7 7 3 2	16	5 1 1	7	2	2	1 1 1	2	1	1
Fieber	13 17 8 6 2 1	47	11 4 4 2	21	4 4 2	10	2 1	3	2 1	3		
Knochenschmerzen	4 2 2 3 1	12	4 1 2 1	8	2 1	3	1	1	1	1		
Anorexie	10 17 8 5 1	41	5 10 3	21	4	4	1 1 1	3	2 1	3		
Lymphdrüschwellung.	12 3 1 1 1	18	5 2 2 1	10	2 2 1	5						
sonstige	6 4 2 2 3	17	7 1 1	9	8 1 4	13	3 1 1	5	1 2	3	1	1

Tabelle 4

Infektionen in der Vorgeschichte von Paraleukoblasten-
leukämien

Art der Infektion	1. Aufnahme	2. Aufn.	3. Aufn.	4. Aufn.
Angina	17	3		
Bronchitis	4	1		
Parotitis	2	1		
Grippe	4	3		1
Pneumonie	2			
Durchfall	4	1	2	
Masern	3			
Otitis media	5	2	1	
Pertussis	1			
sonstige	6	3	3	1
Summe	48	14	6	2
keine Infektionen	48	43	24	8
Patienten insg.	96	57	30	10

2. Häufigkeit der Infektionskrankheiten, die unmittelbar vor
der Aufnahme auftraten

Bei der Hälfte aller Patienten geben die Eltern an, daß ihr Kind unmittelbar vor der Diagnosestellung vor Therapiebeginn an einer Infektionskrankheit gelitten habe (s. Tab. 4, erste Spalte). Oft ist die Infektion überhaupt das erste Anzeichen der Krankheit gewesen, von der sich das Kind nicht mehr erholt hat. Bevorzugt sind die Mundhöhle und die oberen Luftwege, wie diese Tabelle zeigt.

B. Laborbefunde und klinische Zeichen der Krankheit

FANCONI (5) teilt die vom leukämischen Grundprozeß hervorgerufenen Krankheitsbilder in zwei Gruppen ein.

1. Symptome der Knochenmarkshemmung: Anämie (normochrome), Neutropenie, Thrombopenie.
2. Symptome blastomatöser Zellwucherungen.

1. Symptome der Knochenmarkshemmung.

- a) Peripheres Blutbild. Wie ein Blick auf Tab. 5 zeigt, lassen sich auch in diesem Krankengut insbesondere bei der Diagnosestellung (1. Spalte = 1. Aufnahme) die Folgen der Markshemmung erkennen. Die aus den Untersuchungen hervorgehenden Durchschnittswerte liegen erheblich unter den Normalwerten. Außerdem sind im peripheren Blutbild meist zahlreiche Paraleukoblasten nachweisbar.
- α) Hämoglobin. Die Anämie stellt ein deutliches Frühsymptom dar (18, 23). Die durchgeführten anamnestischen Untersuchungen zeigen, daß von 96 Patienten mit P.L. in 58 Fällen den Eltern die deutliche Blässe ihres Kindes aufgefallen ist (s. Tab. 3). In 26 Fällen war es zeitlich gesehen überhaupt das erste Symptom, das die Eltern zum Arzt führte. Wie die Tab. 6 zeigt, lag bei mehr als 2/3 der Patienten bei der Diagnosestellung der Hämoglobingehalt unter 60 %. Im Durchschnitt wurde für alle erkrankten Kinder ein Wert von 51 % errechnet (s. Tab. 5). Der kleinste überhaupt registrierte Wert lag bei 20 %.

Tabelle 5

Angaben zum peripheren Blutbild am Tag der Aufnahme
bei Paraleukoblastenleukämien (Mittelwerte)

	1.Auf. n		2.Auf. n		3.Auf. n		4.Auf. n		5.Auf. n	
HB in %	51	96	70	57	68	30	78	10	73	7
Erythrozyten in Millionen	2,5	96	3,3	57	3,2	30	3,7	10	3,6	7
Leukozyten in Tausend	50	96	17	57	11	30	6	10	10	7
Thrombozyten in Tausend	62	84	100	40	83	24	120	7	151	5
Segmentkernige in %	13	95	28	55	27	29	38	10	30	7
path. Zellen in %	72	91	48	53	50	28	43	10	42	7

n = Anzahl der Patienten

Tabelle 6

Häufigkeit und Grad der Anämie von Paraleukoblastenleukämien
am Tag der Aufnahme

Hämoglobin- spiegel	1. Aufnahme	2. Aufnahme	3. Aufnahme
<20 %	3		
20 - 40 %	26	8	3
40 - 60 %	47	17	9
60 - 80 %	14	16	15
80 - 100 %	6	16	3
Patienten insgesamt	96	57	30

Tabelle 7

Höhe der Leukozytenzahl am Tag der ersten Aufnahme vor
Therapiebeginn bei 96 Paraleukoblastenleukämien

Leukozytenzahl	Anzahl
Aleukämisch unter 10.000	44
Subleukämisch 10 - 25.000	21
Leukämisch über 25.000	31
Patienten insgesamt	96

- ß) Leukozyten. Aus Tab. 7 geht hervor, daß in 44 von 96 P.L. eine aleukämische Form der Leukämie mit Werten unter 10.000 Leukozyten auftrat. Bei 21 Patienten lagen die Leukozytenwerte zwischen 10 und 25.000, 31 Kinder wiesen leukämische Werte mit über 25.000 Leukozyten auf. Diese Verteilung von aleukämischen und leukämischen Werten wurde beim Studium der Literatur anderer Autoren bestätigt (22, 32, 33). Man erkennt deutlich, daß eine verminderte oder normale Leukozytenzahl nie die Diagnose einer Leukämie ausschließt, wie oft von Laien angenommen wird. In Tab. 5 sind die Durchschnittswerte der Leukozyten je Aufnahme dargestellt. Der von Aufnahme zu Aufnahme vermehrte Abfall der Werte ist auf einen therapeutischen Effekt zurückzuführen. Es ist sehr aufschlußreich für die weitere Behandlung, die Leukozyten ständig zu kontrollieren, damit man die oft durch die zytostatische Therapie hervorgerufene Leukopenie rechtzeitig zu erkennen vermag.

Tabelle 8

Häufigkeit und Grad der Thrombopenie bei Paraleukoblasten-leukämien am Tag der Aufnahme in Beziehung zu den aufgetretenen Haut- bzw. Schleimhautblutungen

Anzahl der Thrombozyten	1. Aufnahme		2. Aufnahme		3. Aufnahme	
	Fallzahl	dav. hatt. Blutungen	Fallzahl	dav. hatt. Blutungen	Fallzahl	dav. hatt. Blutungen
unter 5.000	2	2				
5 - 10.000	3	3	1	1	1	1
10 - 20.000	9	8	5	4	4	4
20 - 40.000	25	22	8	6	4	3
40 - 70.000	20	11	6	4	5	3
70 - 100.000	14	7	5	1	2	
insgesamt						
unter 100.000	73	53	25	16	16	11
über 100.000	11	5	15	1	8	1
Patienten insgesamt	84	58	40	17	24	12

Tabelle 9

Lokalisation und Typ der Blutung am Tag der Aufnahme bei Paraleukoblasten-leukämien

Lokalisation	1. Aufn.				2. Aufn.				3. Aufn.				4. Aufn.				5. Aufn.			
	a	b	c	Sa.	a	b	c	Sa.	a	b	c	Sa.	a	b	c	Sa.	a	b	c	Sa.
am Kopf	11	14	14	39	5	3	5	13	2	2	4	8					1		2	3
am Rumpf	14	26	10	50	5	7	6	18	7	2	1	10	2	3	5		1		2	3
an den Extremitäten	13	38	11	62	7	11	3	21	6	5	2	13	2	3	5		2	1	2	5

a = petechial, b = flächenhaft, c = keine näheren Angaben über die Art der Blutung

γ) Thrombozyten und Blutungsneigung. Bei 73 von 84 Patienten wurden am Tag der Diagnostestellung weniger als 100.000 Thrombozyten gefunden (s. Tab. 8). Bei 12 Kindern lagen bei Klinikaufnahme vor Therapiebeginn keine Werte vor. Wie aus Untersuchungen zur Anamnese hervorgeht, wurden in mehr als 1/3 der Fälle von den Eltern Blutungen angegeben (s. Tab. 3). In der Reihenfolge der Symptomatik traten sie meist erst später zutage, waren aber oft der akute Anlaß zur Einweisung in die Klinik. Es wurde gefunden, daß bei

der 1. klinischen Aufnahme von 96 Kindern 57

"	2.	"	"	"	57	"	19
"	3.	"	"	"	30	"	12
"	4.	"	"	"	10	"	3
"	5.	"	"	"	7	"	3

unter Hautblutungen litten. Einen Überblick über Lokalisation und Typ der Blutung gibt Tab. 9. Sämtliche Aufnahmen erweisen, daß die Blutungen bevorzugt an den Extremitäten, gefolgt von Rumpf und Kopf, auftraten. Dabei überwiegen die flächenhaften gegenüber den petechialen Blutungen. Sehr oft zeigten sich aber auch beide Blutungstypen kombiniert. Bei den Blutungen am Kopf ist hervorzuheben, daß recht häufig Monokel- und Brillenhämatome anzutreffen waren.

OEHME (23) weist darauf hin, daß sich anhand der Thrombozytenzahlen Rückschlüsse auf den Zustand des Knochenmarks ziehen lassen. Eine entsprechende am vorliegenden Krankengut durchgeführte Untersuchung ergab, daß von 56 Fällen, bei denen das Knochenmarkpunktat überwiegend und zum Teil ausschließlich aus pathologischen Zellen bestand (vergl. Tab. 10), nur in 9 Fällen Thrombozytenwerte über 100.000 und davon nur 4 mit Werten von mehr als 150.000 vorhanden waren. Ein Ansteigen der Thrombozytenwerte im Verlauf der Krankheit war fast immer einer beginnenden Remission gleichbedeutend.

Eine weitere Parallelität besteht zwischen der Thrombozytenzahl und den Haut- bzw. Schleimhautblutungen. Tab. 8 zeigt, daß in dem untersuchten Krankengut eine Korrelation zwischen Thrombozytopenie und Häufigkeit sowie Ausdehnung der Blutung nachzuweisen ist.

Von 73 Patienten mit Thrombozytenwerten unter 100.000 bei der 1. Aufnahme vor Therapiebeginn wiesen 53 Haut- bzw. Schleimhautblutungen auf. Sowohl in diesem als auch dem Krankengut anderer Autoren (18, 23) finden sich immer wieder Fälle, bei denen trotz niedriger Thrombozytenwerte keine bzw. bei hohen

Zahlen trotzdem Blutungen auftreten. Als Ursache der Blutungen nimmt man daher neben der Thrombozytopenie infolge einer Verdrängung des Megakaryozytenapparates im Knochenmark an, daß noch vaskuläre Faktoren und Störungen der plasmatischen Gerinnungsfaktoren mitwirken (19).

Tabelle 10

Ergebnis der Knochenmarkpunktion bei der Aufnahme von Paraleukoblastenleukämien

Ergebnis der Knochenmarkpunktion	1. Auf.	2. Auf.	3. Auf.	4. Auf.	5. Auf.	6. Auf.
Überwiegend gesunde Zellen		1	3	1		
halb gesunde, halb pathog. Zell.	7	1				
Überwiegend pathog. Zellen	33	5	4	1		
ausschließl. pathog. Zellen	23	8	2			
zweifelhaft	4					
ohne näh. Angabe	10	5	2	2	1	
nicht durchgeführt	19	37	19	6	6	2
Summe	96	57	30	10	7	2

δ) Knochenmarkbefunde. Tab. 10 gibt einen Überblick, inwieweit das Knochenmark mit pathologischen Zellen durchsetzt war. Es zeigt sich, daß bei der ersten Untersuchung bei Klinikaufnahme vor Therapiebeginn eine erhebliche Knochenmarksinfiltration bzw. -verdrängung vorliegt. Auf Verlaufskontrollen wurde aus den eingangs erwähnten Gründen verzichtet.

Tabelle 11

Angaben über Milz-, Leber- und Lymphknotenvergrößerungen
bei der Aufnahme von Paraleukoblastenleukämien

Organ	1. Aufnahme			2. Auf.			3. Auf.			4. Auf.			5. Auf.			6. Auf.		
	Milz	Leber	Lymphkn.	M.	L.	Ly.	M.	L.	Ly.	M.	L.	Ly.	M.	L.	Ly.	M.	L.	Ly.
ja	70	82	75	35	41	37	18	21	20	6	6	6	4	4	3	2	2	
nein	24	12	16	20	15	19	10	9	10	4	4	4	2	3	4	2		
ohne näh. Angaben	2	2	5	2	1	1	2						1					
Summe	96	96	96	57	57	57	30	30	30	10	10	10	7	7	7	2	2	2

2. Symptome blastomatöser Zellwucherungen (s. Tab. 11)

- a) Lymphknotenschwellungen. Bei Erhebung der Anamnese fiel auf, daß etwa $1/5$ der Eltern Lymphknotenschwellungen bei ihren Kindern beobachteten (s. Tab. 3). Bei der 1. klinischen Aufnahme konnte bei 75 von 96 Fällen eine Vergrößerung der Lymphknoten festgestellt werden. Differentialdiagnostisch ist zu bemerken, daß auffallend oft die Occipitaldrüsen mitbetroffen waren. Bei weiteren Aufnahmen gab es nur noch wenige an P.L. erkrankte Kinder, bei denen keine Lymphknoten zu tasten waren, was ebenso wie die zunehmende Hepatosplenomegalie als eine Folge der mit der Dauer der Krankheit fortschreitenden leukämischen Infiltration anzusehen ist.
- b) Hepatosplenomegalie. Als Organe des retikuloendthelialen Systems sind Leber und Milz bevorzugt an der leukämischen Umwandlung gesunder Organe beteiligt (23). Auch hier zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, daß ihre Vergrößerung ebenso wie bei den Lymphknoten für die Diagnose der P.L. fast obligatorisch ist. Allein in 82 von 96 Fällen wurde bei der 1. Aufnahme vor Therapiebeginn eine Vergrößerung der Leber diagnostiziert, die im Durchschnitt 4 cm betrug. Dieses Ergebnis entspricht auch dem Zustand der Patienten, die zur 2. Aufnahme kamen. Bei weiteren Rezidiven ist aufgrund der hier durchgeführten Untersuchungen mit einer zunehmenden Anzahl von Kindern mit vergrößerter Leber zu rechnen.

Bei der Milz ergibt sich ein ähnliches Bild, wenn auch die Zahl derer, bei denen bei der 1. bzw. 2. Aufnahme eine Milzvergrößerung festgestellt wurde, nicht so groß ist. Bei der 1. Aufnahme zeigten 70 von 96 eine Milz, die im Durchschnitt etwa 5 cm unter dem Rippenbogen zu tasten war. Bei der 2. Aufnahme war bei 35 von 57 Patienten eine Splenomegalie nachweisbar. Im weiteren Verlauf der Krankheit nimmt auch die Häufigkeit der Fälle mit Milzvergrößerung zu.

III. THERAPIE

1. Zusammenstellung der benutzten Medikamente

Zur Behandlung von 94 Fällen mit P.L. in den Jahren 1956 bis 1965 wurden folgende Medikamente benutzt. (In 2 Fällen war keine Therapie mehr möglich, weil die Kinder unmittelbar nach der Einlieferung in die Klinik verstarben).

- a) Hormone: Prednisolon (Decortin H)^R
- b) Antimetabolite: Aminopterin, Amethopterin (Methotrexat)^R,
6-Mercaptopurin (Purinethol)^R
- c) Bluttransfusionen
- d) sonstige: Endoxan^R, Vincristin^R, Röntgenstrahlen (die lokale Applikation von Strahlen erfolgte, nachdem aufgrund des klinischen Bildes der Verdacht auf eine leukämische Wucherung im Bereich der Wirbelsäule bestand).

2. Therapie - Schema

Bei jedem in den Jahren vom 1. Januar 1956 bis 31. Dezember 1965 in der Universitäts-Kinderklinik Mainz unter der Diagnose P.L. aufgenommenen Patienten wurde der Therapieablauf untersucht. Hierbei konnte folgendes allgemeingültiges Therapieschema herausgearbeitet werden.

1. Phase. Unmittelbar nach der Diagnosestellung wurde eine Prednisolon-Therapie durchgeführt (2 mg/kg Körpergewicht). In sehr akuten Fällen wurde das Hormon intravenös als Dauertropf gegeben. Ab dem 8. Tage wurde gleichzeitig ein Zytostatikum gegen die pathologischen Zellbildner in Form

des Purinethol^R verabreicht (2,5 mg/kg Körpergewicht). Nach deutlicher Teilremission wurde das Prednisolon allmählich innerhalb einer Woche abgesetzt. Nach der Entlassung aus der Klinik war eine Vorstellung in vierzehntägigen bis vierwöchentlichen Abständen angeordnet.

2. Phase. Zur Erhaltung der Remission wurde Purinethol^R im Intervall weitergegeben. In den Fällen, in denen sich das Absetzen des Prednisolons negativ auf das Blutbild auswirkte, wurde es auch in der Intervallbehandlung weitergegeben.

3. Phase. Zu Beginn des Rezidivs wurden hohe Prednisolon-Dosen bis zu 100 mg/die verabreicht, wenn nötig als Dauertropfbehandlung. Die Purinethol^R-Therapie aus dem Intervall wurde beibehalten. Bei Versagen oder Unverträglichkeit von Purinethol^R wurde meistens eine intravenöse Methotrexat^R-Therapie in Stößen von 2,5 mg/die in vierzehntägigen Abständen durchgeführt, die sich als gut wirksam erwies (bei Meningo-sis leucaemica intrathekal 0,5 mg/kg bis zur Normalisierung der Erscheinungen). In terminalen Phasen der Krankheit wurde vereinzelt mit Endoxan^R (15 mg/kg als Stoßtherapie im Dauertropf über 24 Stunden) oder Vincristin^R (2 mg/m² einmal die Woche intravenös) versucht, noch eine Remission zu erreichen.

Zur symptomatischen Behebung der Anämie, der Blutungsneigung und Stärkung der Abwehrkraft wurden Bluttransfusionen gegeben. Im allgemeinen wurde die Indikation zur Bluttransfusion im untersuchten Krankengut sehr weit gestellt. Das zeigt folgendes Zahlenbeispiel: von 96 an P.L. erkrankten Kindern erhielten während der 1. Klinikaufnahme 75 mindestens eine Transfusion.

3. Definition der Remission

Über den Begriff der Remission sind in der Literatur sehr unterschiedliche Auffassungen anzutreffen. Die für die Universitäts-Kinderklinik Mainz maßgebenden Kriterien waren folgende:

Vollremission: Im peripheren Blutbild mußten weniger als 10 % pathologische Zellen vorhanden sein. Außerdem wurde eine Normalisierung des Hämoglobinwertes, der Erythrozyten- und Thrombozytenzahl, eine normale Zahl und Verteilung der Leukozyten, eine Rückbildung der Leber-, Milz- und Lymphknotenschwellungen und ein Verschwinden der Hautblutungen vorausgesetzt.

Teilremission: Das periphere Blutbild mußte sich wesentlich gebessert haben. Ein Absinken der pathologischen Zellen im peripheren Blutbild war als Bedingung gestellt. Der Allgemeinzustand mußte gebessert sein.

4. Eigene Untersuchungen

a) Häufigkeit der Remissionen in Abhängigkeit von der Therapie
(s. Tab. 12)

Zur Erreichung einer ersten Remission wurde in 63 von 96 Fällen gemäß des Therapieschemas die Kombinationsbehandlung (K.B.) Prednisolon zusammen mit Purinethol^R durchgeführt. Mit dieser Therapie konnten 48 Remissionen erzielt werden, davon befanden sich 37 Patienten in Vollremission. In 12 Fällen konnte wegen der anfänglich niedrigen Leukozytenwerte nur Prednisolon gegeben werden, was zu 7 Vollremissionen führte. Bei insgesamt 19 Kindern konnte man das Therapieschema nicht einhalten; man war gezwungen, auf andere Medikamente überzugehen, die auch bei 8 Kindern

eine Remission ermöglichen. Sieht man einmal von der Therapie ab, so konnten 65,6 % (63 von 96) aller P.L., die nach der Diagnosestellung zur ersten klinischen Aufnahme kamen, in einen Zustand der Remission gebracht werden. Diese Zahl schließt auch die erkrankten Kinder ein, bei denen es durch das fortgeschrittene Stadium der Krankheit für eine erfolgreiche Therapie bereits zu spät war, so daß sie innerhalb kurzer Zeit nach Einlieferung in die Klinik verstarben. Ihr Anteil an dem hier untersuchten Krankengut macht beinahe 25 % (24 von 96) aus. Bei der 2. Aufnahme (= 1. Rezidiv) wurde nur noch in 24 von 57 Fällen die K.B. angewendet. Sie führte bei 14 Kindern zum Erfolg. Bei Versagen oder Unverträglichkeit von Purinethol^R erwies sich, wie schon erwähnt, ein Ausweichen auf Methotrexat^R als günstig; 7 von 10 so behandelten Patienten konnten im Zustand der Remission entlassen werden. Bemerkenswert ist, daß ein Übergehen von Purinethol^R auf Endoxan^R, wie es zehnmal durchgeführt wurde, nur zweimal erfolgreich war. In 5 Fällen genügte die alleinige Purinetholgabe, allerdings ist es auch zweifelhaft, ob es sich hier um echte Rezidive gehandelt hat, da die Remission (vergl. Tab. 13) schon nach 7 Tagen wieder eintrat. Insgesamt wurde bei der 2. Aufnahme bei 56,1 % (32 von 57) aller P.L. eine Remission erzielt. Die 3. Aufnahme zeigte, daß jetzt die K.B. versagte. Der Übergang auf Methotrexat^R, der sich schon bei der 2. Aufnahme gut auswirkte, war auch jetzt mit 5 Remissionen bei 7 Rezidiven erfolgreich. Die Gesamtremissionsquote bei der 3. Aufnahme betrug 46,6 % (14 von 30). Von 10 Kindern, die ein 4. Rezidiv erlitten, gelang es, 5 in Voll- und 2 in Teilremission zu entlassen.

Diese Übersicht (Tab. 12) über alle bei diesem Krankengut angewandten Behandlungsformen zeigt, daß es bei den ersten 2 Aufnahmen nicht immer, bei den weiteren klinischen Aufenthalten kaum mehr möglich ist, die P.L. mit einem vorgegebenen Therapieablauf zu behandeln.

Tabelle 12

Häufigkeit der Remissionen in Abhängigkeit der Therapie bei Paraleukoblastenleukämien

Aufnahme	Zahl der Patienten	Art der Therapie	Voll- Teil- keine Remission		
1.	63	Decortin+ Purinethol	37	11	15
	5	" " + Methotrexat		3	2
	2	" " + Aminopterin	1		1
	1	" " + B W 57			1
	4	" " + Endoxan	1		3
	1	" " + Vincristin	1		
	12	" "	7		5
	4	" " + Endoxan	1		3
	1	" " + Aminopterin			1
	1	" " + Endoxan + Methotrexat	1		
	2	keine Therapie			
Summe	96		49	14	33
2.	24	Decortin + Purinethol	11	3	10
	10	" " + Methotrexat	6	1	3
	1	" " + Aminopterin			1
	8	" " + Endoxan	1	1	6
	1	" " + Vincristin	1		
	1	" " + Röntgenstr.			1
	1	" " + Endoxan+Methotrexat			1
	1	" " + Endoxan+Methotrexat + Vincristin			1
	3	" "	1		2
	2	" " + Methotrexat	1	1	
	5	" "	4	1	
Summe	57		25	7	25
3.	13	Decortin+ Purinethol	3		10
	7	" " + Methotrexat	4	1	2
	1	" " + Aminopterin			1
	2	" " + Endoxan	1		1
	1	" " + Vincristin	1		
	2	" "	1		1
	1	" " + Methotrexat	1		
	1	" " + B W 57			1
	2	" "	1	1	
Summe	30		12	2	16
4.	5	Decortin + Purinethol	2	1	2
	1	" " + Endoxan	1		
	1	" " + Vincristin	1		
	1	" " + Röntgenstr.		1	
	1	" " + Methotrexat	1		
	1	" " + Endoxan + Vincristin			1
Summe	10		5	2	3
5.	3	Decortin + Purinethol	1	1	1
	1	" " + Endoxan			1
	1	" "	1		
	2	" " + Methotrexat+Endoxan +Vincristin			2
Summe	7		2	1	4

Die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament, die sich in den Nebenwirkungen, der Unverträglichkeit und der Resistenz gegen einen bestimmten Antimetaboliten ausdrückt, zwang immer wieder, auf andere Medikamente überzugehen, was sich in der Vielzahl der Kombinationen ausdrückt.

Die Zusammenstellung dieser sowie der im folgenden unter 3 b) und c) angestellten Untersuchungen lassen zwar Überlegungen zu, machen aber durch den im Einzelfall immer gegebenen Zusammenhang zwischen Krankheitsverlauf und Indikation zu einer bestimmten Therapie einen exakten statistischen Vergleich der verschiedenen Therapiekombinationen hinsichtlich ihres Erfolges unmöglich.

Tabelle 13

Die Zeit in Tagen, die im Durchschnitt verging, bis eine Remission erzielt wurde, in Abhängigkeit von der Therapie bei Paraleukoblastenleukämien

Aufnahme	Zahl d. Pat.	Art der Therapie	Dauer bis zum Eintritt der Voll- Teilremission	
1.	48 3 7	Decortin + Purinethol " " +Methotrexat "	32 18	38 Tage 39
2.	14 7 5	Decortin + Purinethol " " + Methotrexat "	24 41 7	35 49 28
3.	3 5	Decortin+Purinethol " " + Methotrexat	16 26	35
4.	3	Decortin + Purinethol	22	21

Berücksichtigt wurden nur Behandlungsarten, die 3-oder mehrmals zu einer Voll- bzw. Teilremission führten.

b) Geschwindigkeit des Remissionseintritts in Abhängigkeit von der Therapie (s. Tab. 13)

Bei der K. B. trat nach der Diagnosestellung während der 1. klinischen Aufnahme in durchschnittlich vier bis fünf Wochen die Remission ein. Die Remissionsgeschwindigkeit für Vollremissionen lag bei 32 Tagen. Das Ausweichen von Purinethol auf Methotrexat führte in 39 Tagen noch zu einer Teilremission. Kinder, die ausschließlich mit Decortin behandelt wurden erreichten verhältnismäßig früh in 18 Tagen eine Remission. Es ist aber anzunehmen, daß hier Patienten eingeliefert waren, bei denen sich die Krankheit noch in ihrem Anfangsstadium befand und daher besonders günstig zu beeinflussen war.

Bei der 2. Aufnahme fällt auf, daß die Remission mit der K. B. bereits nach drei bis vier Wochen einsetzt, im Durchschnitt also bereits eine Woche früher als bei der 1. Aufnahme. Ein Ausweichen auf Methotrexat verlängert die Zeitspanne bis zum Eintritt der Remission erheblich (41 Tage bis zur Vollremission, vergl. auch 3. Aufnahme !).

c) Dauer der Remission in Abhängigkeit von der Therapie

Wie die Tab. 14 zeigt, erhielten 22 Patienten im Intervall Purinethol und Decortin, 23 nur Purinethol nach vorausgegangener K. B. während der ersten klinischen Aufnahme. Bei den Fällen, die im Intervall mit Purinethol behandelt wurden, betrug die Remissionsdauer im Durchschnitt 7 Monate, mit Hilfe von Decortin und Purinethol als Intervall-Therapie 6 Monate. Nach vorausgegangener ausschließlicher Decortin-Behandlung oder einer sonst von dem Schema abweichenden Therapie war die Remissionsdauer erheblich kürzer. Bei der 2. Aufnahme ist ein weiteres Absinken der Remissionsdauer auf Werte zwischen 2 und 4 Monate zu verzeichnen. Auffallend ist hier die Remissionsdauer von 6 Monaten in 4 Fällen bei einer Intervallbehandlung von Decortin und Purinethol nach vorausgegangener Decortin-, Purinethol-, Methotrexat-Therapie.

Tabelle 14

Durchschnittliche Dauer der Remission in Monaten in Abhängigkeit
von der Therapie während der klinischen- und Intervallbehandlung
bei Paraleukoblastenleukämien

Auf- nahme	Therapie während der klinischen Aufnahme	Zahl d. Patient.	Therapie im Intervall	Voll- Remission Monate	Teil- Remission Monate
1.	Decortin+Purinethol	23	Purinethol	7	5
	" "	22	" +Decort.	6	8
	" "	4	" "	4	
	" "	3	" "	2	
	sonstige Therapie	4	" "	2	
	" "	1	" "	2	
	" "	2	Endoxan	2	
	ohne nähere Angabe	1			
	es sind noch am Leben	3			
	Summe	63			
2.	Decortin + Purinethol	11	Purinethol	3	1
	" "	6	" +Decortin	2	2
	" " +Methotrexat	1	" "	1	
	" " "	4	" "	6	
	" " "	1	Methotrexat	2	
	sonstige Therapie	5	Purinethol	4	
	" "	2	" +Decortin		2
	" "	1	Endoxan		
	es ist noch am Leben	1			
	Summe	32			
3.	Decortin + Purinethol	2	Purinethol	2	
	" "	1	" +Decortin	3	
	Decort.+Purin. +Methotrexat	1	" "	7	
	" " "	2	" "	5	
	" " "	1	" "	1	
	sonstige Therapie	2	" "	2	
	" "	3	" "	1	1
	" "	1	Methotrexat+Decor.	6	
	es ist noch am Leben	1			
	Summe	14			
4.	Decortin+Purinethol	3	Purinethol+Decort.	4	1
	sonstige Therapie	4	" "	0,5	0,5
	Summe	7			

Tabelle 15

Durchschnittliche insgesamt transfundierte Blutmenge während der gesamten klinischen Behandlung im Zustand der Voll-, Teil-, keiner Remission bei Paraleukblastenleukämien.

Aufnahme	Art der Remission	Anzahl d. Fälle	dav. wurden ... Pat. Blut transfundiert	durchschn. Menge in ccm
1.	Vollremission	49	35	1144
	Teilremission	14	10	1085
	keine Remission	33	30	1650
	Summe	96	75	
2.	Vollremission	25	11	2830
	Teilremission	7	3	666
	keine Remission	25	23	4566
	Summe	57	37	
3.	Vollremission	12	7	1312
	Teilremission	2		
	keine Remission	16	13	3495
	Summe	30	20	
4.	Vollremission	5	2	900
	Teilremission	2	1	1750
	keine Remission	3	3	1815
	Summe	10	6	
5.	Vollremission	2	1	500
	Teilremission	1	1	1950
	keine Remission	4	4	3487
	Summe	7	6	

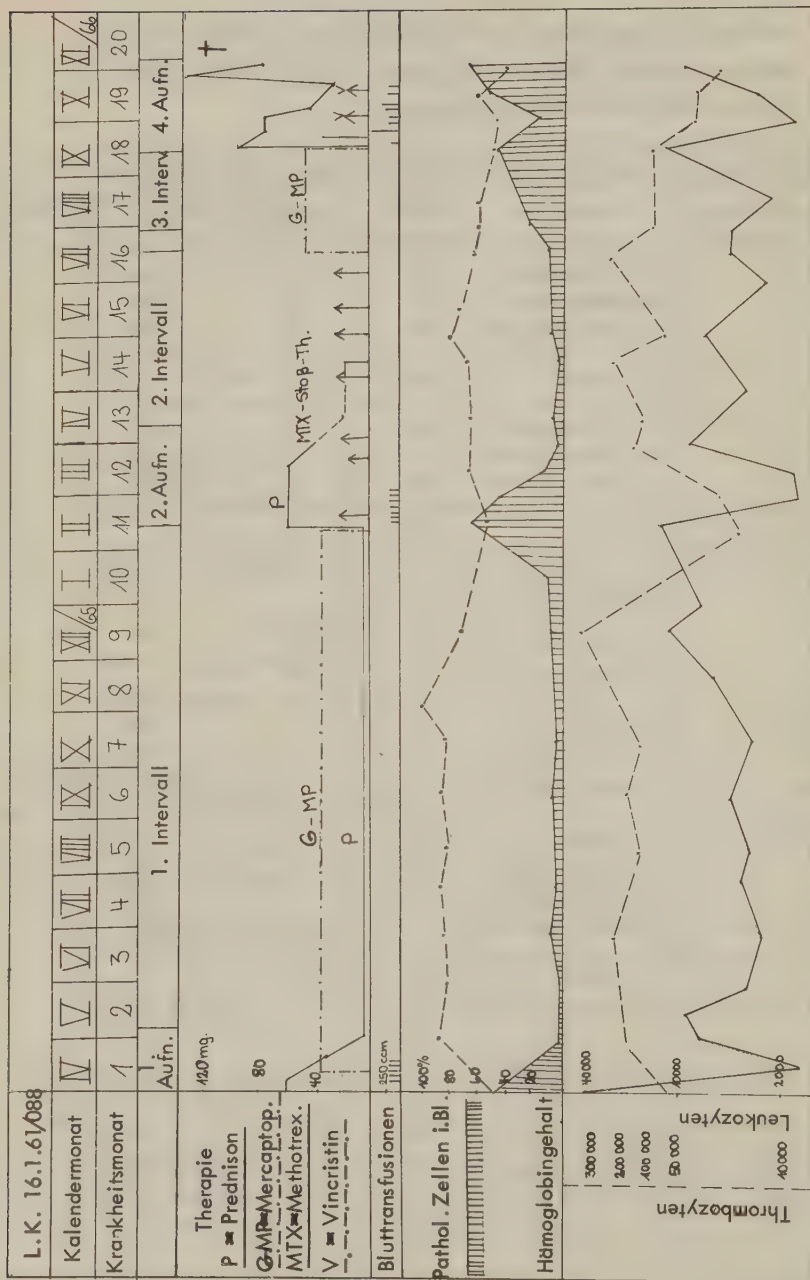


Abb. 3 Typisches Behandlungsschema bei Paraleukoblastenleukämie
Einleitung der Remission mit Steroiden, Unterhaltung durch
zusätzlich G-Mercaptopurin oder Methotrexat.

Die Remissionsdauer (= Intervall) wird kürzer, die
Medikamente müssen gewechselt und höher dosiert werden.

d) Zu den Bluttransfusionen (s. Tab. 15)

Bei den während der ersten klinischen Behandlung nach Diagnosestellung erzielten 49 Voll- und 14 Teilremissionen wurden 35 bzw. 10 Bluttransfusionen gegeben. Die je Patient durchschnittlich zugeführte Blutmenge betrug bei Vollremissionen 1144 ccm, wobei die kleinste transfundierte Blutmenge bei 300 ccm, die größte bei 3000 ccm lag. Bei Teilremissionen wurden im Durchschnitt 1085 ccm verabreicht. In Fällen, wo keine Remissionen zu erzielen waren, wurden so gut wie immer große Mengen Blut transfundiert, eine Form der Anwendung, die für alle Aufnahmen gilt. Die größte überhaupt bei einem Patienten insgesamt verabreichte Blutmenge betrug 6.000 ccm. Aufgrund der zunehmenden Anämie und der erhöhten Blutungsneigung sind die während der 2. Aufnahme im Durchschnitt transfundierten Blutmengen wesentlich höher.

e) Zu den Nebenwirkungen

Da die Leukämie nachgewiesenermaßen in so gut wie allen Organen Infiltrate oder Veränderungen hervorruft, ist eine Unterscheidung, ob hier medikamentöse Nebenwirkungen oder Prozesse der Grundkrankheit vorliegen, nicht immer zu treffen. Das Cortison, das zur Erreichung einer Remission oft in hohen Dosen über Wochen gegeben wurde, führte bei allen Patienten zu den unter dem Cushing-Syndrom zusammengefaßten Erscheinungen. Um der durch die Cortisontherapie hervorgerufenen Resistenzverminderung gegenüber Infektionskrankheiten zu begegnen, wurde eine antibiotische Schutztherapie eingeleitet. Weiter konnten als eindeutig medikamentöse Nebenwirkungen die Alopezie der Endoxan-Therapie und die Leukopenie der Purinethol- und Methotrexat-Therapie zugeordnet werden. Die gastroenteritischen Erscheinungen, wie Ulcerationen der Schleimhaut, Erbrechen, Durchfall und Blutungen im Magen-Darmbereich, deren Ursache man der Behandlung mit Folsäureantagonisten zuschreibt (25), wurden beobachtet, konnten aber dieser Medikamentengruppe allein nicht zugeordnet werden. Bei den registrierten Nebendiagnosen fällt eine Häufung der Komplikationen im Zentralnervensystem auf, deren Ursache bekannter-

weise der dorthinerfolgten leukämischen Infiltration zuzuschreiben ist (4, 10). Als weiteres Merkmal muß auf eine Häufung von Mykosen, Abszessen und Furunkeln hauptsächlich während der 2. Aufnahme hingewiesen werden. Diese ist Ausdruck der Abwehrschwäche des Organismus der Leukämiekranken gegenüber Infektionen.

Tabelle 16

Der Einfluß initialer Leukozytenwerte auf die Überlebenszeit in Monaten bei 96 Paraleukoblastenleukämien bei Diagnosestellung vor Therapiebeginn.

	Anzahl d. Patienten	Mittelwert	Breite
< 10.000 Leukozyten	40	10 Monate	0-34
> 10.000 Leukozyten	50	7 "	0-40
es leben noch	5		
Überlebenszeit unbekannt	1		
Summe	96		

5. Einfluß besonderer initialer Merkmale auf die Über- lebenszeit

- a) Die Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vor Therapiebeginn

ZUELZER (32, 33) berichtet von einem hochsignifikanten Unterschied bezüglich der Überlebenszeit zwischen aleukämischen (weniger als 10.000 Leukozyten) und leukämischen (mehr als 10.000 Leukozyten) Formen der P.L. Eine entsprechende am Krankengut der Universitäts-Kinderklinik Mainz durchgeführten Untersuchung erbrachte folgendes Ergebnis (s. Tafel 16).

Patienten mit weniger als 10.000 Leukozyten überlebten im Durchschnitt 10 Monate, Patienten mit mehr als 10.000 Leukozyten bei der Diagnosestellung vor Therapiebeginn durchschnittlich 7 Monate. Im Gegensatz zu ZUELZER, dessen Differenz zwischen beiden Gruppen 7 Monate beträgt, kann im vorliegenden Krankengut nur ein Unterschied von 3 Monaten festgestellt werden. Wahrscheinlich ist diese Differenz noch kleiner, wenn man die 24 therapieresistenten Fälle abzieht, von denen 18 innerhalb kurzer Zeit verstarben, die initiale Leukozytenwerte von mehr als 10.000 aufwiesen. Die beiden Mittelwerte wurden mit Hilfe des t-Tests überprüft¹⁾. $t = 0,27$; der Grenzwert $t_{0.01}$ ist bei 88 FG 2,6329; man kann also aufgrund des vorliegenden Krankengutes nicht behaupten, daß sich die durchschnittliche Überlebenszeit der beiden Gruppen unterscheidet.

Tabelle 17

Der Einfluß einer initialen Milzvergrößerung von 3 cm und mehr unter dem Rippenbogen auf die Überlebenszeit bei 96 Paraleukoblastenleukämien bei Diagnosestellung vor Therapiebeginn.

Milzvergrößerung	Anzahl d. Patienten	Mittelwert	Breite
3 cm und mehr	48	7 Monate	0 - 32
keine und weniger als 3 cm	40	8 "	0 - 34
ohne näheren Angaben	2		
es leben noch	5		
Überlebenszeit unbekannt	1		
Summe	96		

1) s. Literaturverzeichnis Nr. 31

b) Die Splenomegalie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vor Therapiebeginn.

Die Frage, ob eine initiale Milzvergrößerung bei der Diagnosestellung vor Therapiebeginn einen erheblichen Einfluß auf die Lebenserwartung bei Patienten mit P.L. ausübt, muß übereinstimmend mit anderen Autoren verneint werden (18, 33). In Fällen, bei denen eine deutliche Milzvergrößerung von 3 cm und mehr vor der 1. Aufnahme zu tasten war, betrug im Durchschnitt die Überlebenszeit 7 Monate. Bei Patienten ohne Milzvergrößerung oder bei solchen, bei denen das Organ nur geringgradig unter dem Rippenbogen zu tasten war, konnte man mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 8 Monaten rechnen (s. Tab. 17). Eine Häufung der Splenomegalie bei foudroyanten Fällen, entsprechend der Beobachtungen bei erhöhten Leukozytenwerten, war nicht festzustellen. Auch hier wurden beide Mittelwerte mit Hilfe des t-Tests überprüft ¹⁾. $t = 0,09$; der Grenzwert $t = 0,01$ ist bei 86 FG 2,6343; folglich kann man auch hier nicht behaupten, daß sich die durchschnittliche Überlebenszeit der beiden Gruppen unterscheidet.

¹⁾ S. Literaturverzeichnis Nr. 31

IV. VERGLEICH MIT DEN ERGEBNISSEN AUS DER LITERATUR

UND DISKUSSION

Im folgenden sollen die Ergebnisse dieser Arbeit mit denen anderer Autoren verglichen werden. Dabei ergeben sich Schwierigkeiten, was die Auswahl des Krankenguts, die Definition der Remission, des Rezidivs, der Überlebenszeit und die Therapie betrifft. Zur Auswahl des Krankenguts ist zu bemerken, daß nur Fälle von akuter Leukämie im Kindesalter berücksichtigt wurden. Die Definition der Remission und das Therapieschema der hier angeführten Autoren wird angegeben.

a) Definition der Remission

1. ZUELZER (33) Vollremission: normales Hämoglobin, normale Thrombozytenwerte, Verschwinden blastomatöser Zellen aus dem peripheren Blutbild, Verschwinden oder deutliche Besserung der Lymphknotenschwellungen und anderer leukämischer Prozesse.

2. SUTOW(29), FERNBACH (6) Vollremission:

A) Knochenmark: blastomatöse Zellen unter 10 %. Die Gesamtzahl der Lymphozyten und der blastomatösen Zellen bei Kindern unter 2 Jahren unter 40 %; bei Kindern über 2 Jahren unter 30 %.

B) Peripheres Blutbild: Hämoglobin über 11 g% bei Kindern von 2 - 15 Jahren. Hämoglobin über 10 g% bei Kindern unter 2 Jahren. 1000 Granulozyten pro mm^3 , mehr als 100.000 Thrombozyten pro mm^3 , keine blastomatöse Zellen.

C) Klinische Befunde: keine leukämische Organinfiltrate.

3. UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK MAINZ Vollremission: s. S. 21.

b) Therapieschema

ZUELZER (32): Innerhalb der ersten 2 Tage orale Gabe von 2 - 3 mg/kg/die Prednison. In Fällen mit ausgeprägter Leukozytose wird die Initialdosis reduziert. Sehr schwer kranke Kinder erhalten Hydrocortison i.v. Von Anfang an wird an alle Kinder, soweit sie es vertragen, 6-Mercaptopurin 2,5 mg/kg/die ohne Rücksicht auf das weiße Blutbild verabreicht. Die Steroid-Therapie wird einen Monat beibehalten und nach einer beginnenden Remission innerhalb einer Woche allmählich abgesetzt. Das 6-Mercaptopurin wird 3 Wochen lang verabreicht. Nach 3 Monaten Übergang auf Methotrexat 1,25 - 5,0 mg per os täglich. Bei Zeichen von Toxizität wird diese Therapie vorübergehend unterbrochen. Nach weiteren 3 Monaten wird wieder 6-Mercaptopurin verabreicht.

SUTOW (29): Einteilung aller Fälle von akuter Leukämie in den Jahren 1958 - 1961 in 2 Gruppen. Die eine Gruppe wurde mit Hydrocortison 12 mg/kg/die p.o., die andere mit ACTH 4 E/kg/die i.m. behandelt. Im Anschluß an eine totale Remission oder nach einer maximalen Applikationsdauer von 4 Wochen wurde das Hydrocortison oder das ACTH über 7 Tage allmählich abgesetzt. In der Folgezeit wurden die Kinder regelmäßig untersucht. Eine Erhaltungsdosis wurde nicht gegeben. Erst wenn eine Verschlechterung der Remissionslage festgestellt war, nahm man die 6-Mercaptopurin-Therapie wieder auf.

FERNBACH (6): 137 Patienten unter 15 Jahren wurden in 2 Gruppen eingeteilt. Die erste wurde mit Cyclophosphamid (Endoxan) und Prednison, die andere mit 6-Mercaptopurin und Prednison behandelt. Dosis: 6 Mercaptopurin 2,5 mg/kg/die p.o., Endoxan 5,0 mg/kg/die p.o., Prednison 2,2 mg/kg/die.

Tabelle 18

Vergleich der Ergebnisse, die bei der Behandlung der akuten Leukämie im Kindesalter von verschiedenen Autoren erzielt wurden

Autor	Periode	Therapie	Intervall- Therapie	Anzahl d. Pat.	Remissionen in Voll Teil	% Voll +Teil	Bemerkungen	Dauer b. z. Eintritt d. 1. Remiss. (Tage)	Dauer d. 1. Remiss. (Tage)	Überleb.- Zeit (Monate)
Zuelzer	1950-59	Prednison 6-Mercaptopurin	abwechselnd 6-Mercaptop. u. Methotrexat	93	95	2 97	3,2 % starben innerhalb von 2 Wochen			13
Sutow	1958-61	Hydrocortison	keine	54	39	22 61	39 % Mißer- folge	27 - 31	63	9
		ACTH	keine	33	15	24 39	61 % Mißer- folge	28 - 30	46	8
Fernbach	1960-62	Prednison Cyclophosphami- de (Endoxan)		58	59	22 81	19 % keine Remission	31	123	keine Angaben
		Prednison 6-Mercaptopurin		67	64	18 82	18 % keine Remission	54	108	keine Angaben
Univ.- Kinderklin. Mainz	1956-65	Prednison 6-Mercaptopurin	6-Mercaptop. Prednison	96	51	15 66	34 % keine Remission davon 25% † in < 4 Woch.	32	210	11

c) Zusammenstellung der Resultate und Diskussion

Wie Tab. 18 zeigt, erreicht ZUELZER (33) mit der Prednison-6-Mercaptopurin-Therapie in 97 % seiner Fälle ein positives Ansprechen auf seine Therapie. Mit der gleichen Behandlung erzielten FERNBACH u.M. (6) in ihrer Studie eine Remissionsrate von 82 %. Im Durchschnitt wurden 54 Tage bis zur Erreichung einer Vollremission benötigt. Die durchschnittliche Dauer ihrer ersten Remission beträgt 108 Tage. An der Universitäts-Kinderklinik Mainz wurde in 66 % der Fälle eine Remission erzielt. Die durchschnittliche Dauer bis zum Eintritt der Remission lag bei 32 Tagen. Der Durchschnittswert der 1. Remission betrug 210 Tage.

SUTOW (29) erreicht mit ACTH in 39 % seiner Fälle eine Remission. Die Zeit, die er bis zu ihrem Eintritt benötigt, beträgt 28 - 30 Tage. Die Dauer der erzielten Remission liegt im Durchschnitt bei 46 Tagen. Die entsprechenden Werte für Hydrocortison sind 61 % Remissionen, 27 - 31 Tage, bis die Remission erreicht ist, 63 Tage durchschnittliche Dauer der Remission. Die von FERNBACH (6) u.M. in ihrer Studie angewendete Steroid-Endoxan-Therapie führt in 81 % der Fälle zur Remission. Die Vollremission tritt nach 30,5 Tagen ein. Die Dauer der 1. Remission beträgt 123 Tage. Wie die Literatur zeigt, hat sich die Hormon-Therapie nicht nur zur Erreichung einer weiteren Remission, sondern auch in der initialen Phase der Krankheit durchgesetzt. Die Ergebnisse beweisen aber gleichzeitig, daß eine Kombination von Prednison und einem anderen Mittel der alleinigen Anwendung von Hormonen überlegen ist. Diese führen zwar in verhältnismäßig kurzer Zeit zu einem positiven Ergebnis, die erzielte Remissionsrate und Remissionsdauer ist aber gering. Ferner ist es nicht günstig, keinerlei Intervalltherapie durchzuführen, es tritt schon in kurzer Zeit ein Rezidiv auf. Den Ergebnissen von ZUELZER (33) liegen nur die Formen der akuten lymphatischen Leukämie zugrunde, die akuten Myelosen blieben unberücksichtigt. Bei allen anderen hier aufgeführten Autoren werden die akuten myeloischen Formen mit in die Berechnung eingezogen. Diese machen zwar nur einen kleinen Teil der akuten Leukämien aus, beeinflussen aber durch ihr weitaus ungünstigeres Ansprechen auf die Therapie die Ergebnisse im negativen Sinne. Bei FERNBACH u.M. (6) fällt die lange Dauer bis zur Erzielung einer

Remission und die kurze Dauer der Remission selbst auf. Hier muß aber die verhältnismäßig strenge Definition der Remission berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der Universitäts-Kinderklinik Mainz sind im Gegensatz zu ZUELZER (33) durch eine hohe Zahl von foudroyanten Fällen gekennzeichnet. Beinahe 25 % (24 von 96) der P.L. starben in weniger als 4 Wochen nach der Diagnosestellung. Bei ihnen war die Krankheit schon so weit fortgeschritten, daß sie nicht mehr günstig zu beeinflussen war. Die Ergebnisse von FERNBACH (6) mit der Prednison-Endoxan-Therapie entsprechen seinen Erfolgen mit der Prednison-6-Mercaptopurin-Behandlung.

d) Die Überlebenszeit

α) Eigene Ergebnisse. Die mittlere Überlebenszeit betrug im vorliegenden Krankengut 11 Monate. Sie errechnet sich aus der Zeitspanne von Diagnosestellung bis zum Exitus. Einbezogen sind auch die Patienten, die nicht mit der Kombinationstherapie laut allgemeingültigen Therapie-schemas behandelt wurden. Die 24 P.L., die innerhalb von 4 Wochen nach der Diagnosestellung starben, wurden von der Berechnung ausgeschlossen. Bei einem Patienten konnte die Überlebenszeit nicht festgestellt werden. Fünf erkrankte Kinder leben noch. Bei einem dieser Patienten, die ständig poliklinisch überwacht werden, hält die Remission seit 5 Jahren an. Die restlichen 4 noch lebenden Kinder befinden sich seit etwa 2 Jahren im Zustand der Remission.

β) Vergleich der Überlebenszeiten und Diskussion (s. Tab. 18). Die aus diesem Krankengut errechnete mittlere Überlebenszeit von 11 Monaten weicht nicht erheblich von den Ergebnissen anderer Autoren ab; 14 P.L. überlebten 18 Monate, davon blieben 5 über 30 Monate nach Stellung der Diagnose am Leben. ZUELZER (33) gibt mit 13 Monaten seine längste mittlere Überlebenszeit (Mean) an. Ob er die ersten Zeichen der Krankheit oder den Zeitpunkt der Diagnosestellung als Beginn seiner berechneten Überlebenszeit annimmt, ist aus seinen Ausführungen nicht klar ersichtlich. Daß er

außerdem nur die lymphatischen Formen der akuten Leukämie berücksichtigt, beeinflußt seine Überlebensdauer nicht unwesentlich. Neun seiner Patienten überlebten mehr als 18 Monate. SUTOW u.M. (29) beweisen, daß zwischen der mittleren Überlebensdauer von Kindern, die in der initialen Phase der Krankheit mit Hydrocortison oder ACTH behandelt werden, kein signifikanter Unterschied besteht. Mit 9 bzw. 8 Monaten liegen ihre Werte leicht unter den übrigen hier angeführten Ergebnissen. Es muß aber beachtet werden, daß sie alle, auch die foudroyanten Fälle in ihre Berechnung einbeziehen. FERNBACH u.M. (6) äußern sich in ihrer Studie nicht über die Überlebenszeit. In Abb. 4 ist die Überlebensdauer der an P.L. erkrankten Kinder in Prozent dargestellt. Zum Vergleich wurden die entsprechenden Kurven der Autoren ZUELZER (33) und SUTOW (29) mit-eingezeichnet. Zehn Prozent der an der Universitäts-Kinderklinik Mainz in den Jahren 1956 bis 1965 an P.L. behandelten Kinder überlebten 25, 25 % etwa 12 und 50 % kaum mehr als 6 Monate (s. Abb. 4).

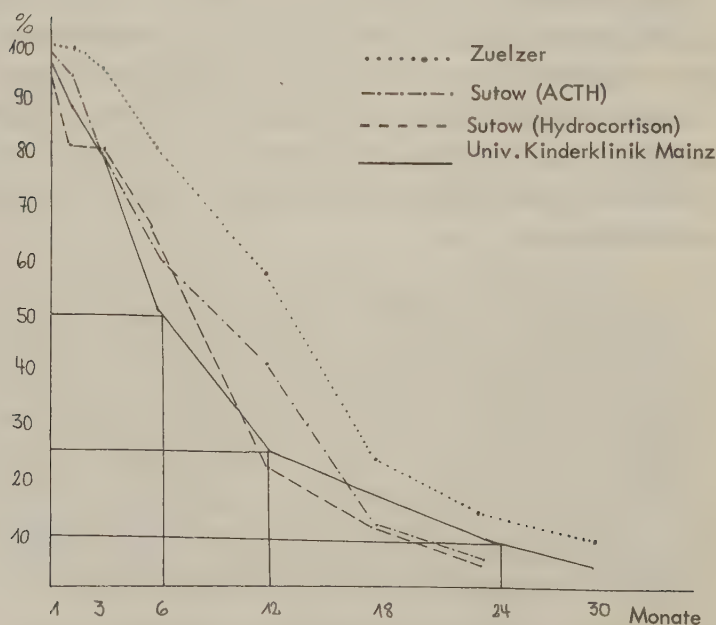


Abb. 4 Die Überlebenszeit dargestellt in Prozent

Wegen der besonderen kasuistischen Bedeutung soll folgende Einzelbeobachtung eingehender dargestellt werden, wenngleich der erste Schub der Krankheit bei dem angeführten Patienten bereits im Jahre 1955, also schon vor Beginn des in der vorliegenden Arbeit erfaßten Zeitraumes liegt. R. Dieter, KG. Nr. 2113/55, 2009/56, 187/63, 1089/63. Der 2 Jahre und 9 Monate alte Junge erkrankte im Oktober 1955. Bei der klinischen Aufnahme wurden Fieber, petechiale Hautblutungen und eine Vergrößerung der Lymphknoten und der Milz festgestellt. Im peripheren Blutbild und bei der Knochenmarkspunktion wurden überwiegend Paraleukoblasten gefunden. Unmittelbar nach der Diagnosestellung erhielt der Patient 5 Wochen lang eine Cortison-Therapie (6 mg/kg). Ab der 3. Woche wurde das Cortison allmählich abgesetzt, und es erfolgte ein Übergang auf 6-Mercaptopurin (2,5 mg/kg). Unter dieser Behandlung normalisierten sich die Werte im peripheren Blutbild und Knochenmark, so daß man eine Vollremission annehmen konnte. Im Intervall nach der Entlassung aus der Klinik wurde das 6-Mercaptopurin weitergegeben. Ferner sollten die Eltern das Kind in vierwöchentlichen Abständen vorstellen. Nachdem 1956 und 1957 im peripheren Blutbild keine sicher pathologischen Zellen mehr nachweisbar waren und eine 1958 vorgenommene Kontrollpunktion des Knochenmarks ausschließlich gesunde Zellen aufwies, wurde aufgrund der nunmehr 3 Jahre anhaltenden Remission das 6-Mercaptopurin Ende 1958 abgesetzt. Weitere regelmäßige ambulante Kontrollen waren aber angeordnet. In den Jahren 1959 und 1960 war das Kind beschwerdefrei, das Blutbild ohne pathologische Zellen. Wegen dieser günstigen Entwicklung der Krankheit sahen die Eltern das Kind als geheilt an und stellten es daher 1961 und 1962 in der Poliklinik nicht mehr vor. Im Januar 1963 erkrankte das Kind zu Hause an einer Pneumonie, von der es sich trotz der Behandlung durch den Hausarzt nicht mehr recht erholte. Wegen der Milzschwellung, der Blässe und der Müdigkeit erfolgte die erneute Einweisung in die Klinik. Bei der Wiederaufnahme wurden im Blutbild und Knochenmark überwiegend pathologische Zellen festgestellt. Dieses Rezidiv der Paraleukoblastenleukämie wurde mit Prednison (3 mg/kg) und 6-Mercaptopurin (2,5 mg/kg) bzw. Amethopterin (0,1 mg/kg) behandelt. Unter

dieser Therapie gelang es zwar, noch zwei kurze Teilremissionen zu erzielen, man konnte aber nicht verhindern, daß das Kind im August 1963 ad Exitum kam.

Das Bemerkenswerte dieses Falles ist also nicht nur darin zu erblicken, daß der bei der Ersterkrankung knapp 3 Jahre alte Junge 7 Jahre und 10 Monate die Paraleukoblastenleukämie überlebte, davon sich allein 7 Jahre im Zustand der Vollremission befand und praktisch beschwerdefrei war, sondern vor allem auch in der Tatsache, daß er 4 Jahre ohne Behandlung geblieben war, bis das Rezidiv auftrat. Es käme allerdings auch noch das sehr seltene Ereignis einer echten Zweiterkrankung in Betracht.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In den Jahren 1956 bis einschließlich 1965 wurde in der Universitäts-Kinderklinik Mainz in 98 Fällen die Diagnose Leukämie gestellt, und zwar ergaben sich 96 Paraleukoblastenleukämien und 2 chronische myeloische Leukämien. Von 1957 ab ist eine kontinuierliche Zunahme von damals 5 Fällen im Jahr auf 12 Fälle im Jahr 1965 zu verzeichnen. In dieser Arbeit werden ausschließlich die Formen der Paraleukoblastenleukämie (P.L.) berücksichtigt. Die Analyse der Geschlechtsverteilung zeigt ein leichtes Überwiegen der Knaben mit 55 %, das jedoch im Zufallsbereich liegt. Das Maximum der P.L. liegt im 3. und 4. Lebensjahr. Die Auswertung zeigt, daß die Krankheit am häufigsten mit den Symptomen Blässe, Mattigkeit, Fieber und Appetitlosigkeit beginnt. Bei der Hälfte aller Patienten bestand als Initialsymptom eine Infektionskrankheit, insbesondere der oberen Luftwege. Die bei der ersten Untersuchung vor Therapiebeginn in der Klinik erhobenen Befunde werden nach FANCONI in 1. Symptome der Knochenmarkshemmung und 2. Symptome blastomatöser Zellwucherungen aufgeteilt und analysiert. Ad 1 ergibt sich für alle erkrankten Kinder ein Hämoglobingehalt von durchschnittlich 51 %, eine bemerkenswerte Häufung aleukämischer Formen in 44 von 96 Fällen und eine deutliche Verminderung der Blutplättchen. Es wird gezeigt, daß sich anhand der Thrombozyten-Zahlen Rückschlüsse auf den Zustand des Knochenmarks ziehen lassen und eine weitgehende Parallelität zwischen Thrombozytenzahl und den Haut- bzw. Schleimhautblutungen besteht. Das Knochenmark ist bereits bei der ersten Untersuchung erheblich von pathologischen Zellen durchsetzt. Ad 2 ergibt sich, daß die Vergrößerung von Lymphknoten, Milz und Leber für die Diagnose der P.L. fast obligatorisch ist, was im Verlauf der Krankheit noch deutlicher wird. Nach Darlegung der Therapiegrundsätze und einer Definition der Remission erfolgen eigene Untersuchungen über die Häufigkeit der Remission, Geschwindigkeit des Remissions-eintritts und Dauer der Remission, jeweils in Abhängigkeit der Therapie und Aufnahme. Im Durchschnitt wurde in 66 % der Fälle bei der 1. Aufnahme eine Remission erzielt; die durchschnittliche Zeit bis zu ihrem Eintritt lag bei 32

Tagen. Die Durchschnittsdauer der 1. Remission betrug 7 Monate. Die mittlere Überlebenszeit wurde mit 11 Monaten errechnet. Bei einem Kind hält die Remission seit 5 Jahren an. Eine Zusammenstellung der verabreichten Blutmengen zeigt, daß die Indikation zur Transfusion sehr weit gestellt wurde. Eine hohe Leukozytenzahl oder eine Splenomegalie erwies sich nicht als ungünstiges Initialsymptom.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. AGER, E.A., L.M. SCHUMANN u. a.:
An epidemiological study of childhood leukemia.
J. chron. Dis. 18, 113 - 132 (1965)
2. AMBS, E., J. STRÖDER u. M. FERNEDING:
Biostatistische Probleme akuter Leukämien im Kindesalter.
Arch. Kinderhk., Stuttgart 173, 150-159 (1965)
3. BLÄKER, F. u. G. LANDBECK:
Hochdosierte intermittierende Methotrexat-Therapie bei
akuten Leukosen im Kindesalter.
Dtsch. med. Wschr. 91, 245 - 249 (1966)
4. EVANS, A.E., D'ANGIO and MITUS:
Central nervous system complications of children with acute
leukemia.
J. Pediatr., S. Louis 64, 94-96 (1964)
5. FANCONI, G., C. GASSER u. W. HITZIG:
Leukämie und leukämoide Reaktionen im Kindesalter.
In: Handbuch der gesamten Hämatologie, Bd. 4 München/
Berlin (1963) S. 198-235
6. FERNBACH, D.J., K.M. GRIFFITH, M.E. HAGGARD,
T.M. HOLCOMB, W.W. SUTOW, T.J. VIETTI and J. WINDMILLER:
Chemotherapy of acute leukemia in childhood. Comparison of
Cyclophosphamide and Mercaptopurine.
New Engl. J. Med. 275, 451-456 (1966)
7. FISCHLER, E. and R. FARCHY:
Mongolism associated with acute congenital leukemia.
Helvet. paediatr. acta 15, 253-258 (1960)

8. GASSER, C.:
Hämolyse und erworbene hämolytische Erkrankungen.
Helvet. paediatr. acta 9, 135-175 (1954)
9. GASSER, C.:
Langdauernde Remissionen akuter Leukämien im Kindesalter.
Med. Klin. 59, 385-393 (1964)
10. GASSER, C.:
Meningiosis leucaemia.
Schweiz. med. Wschr. 90, 1193-1197 (1960)
11. GRAFFI, A.:
Experimentelle Leukämieerzeugung durch Viren.
In: Handbuch der gesamten Hämatologie, Bd. 4 München/
Berlin (1963) S. 90-101
12. GROSS, L.:
"Spontaneous" Leukemia developing in C3H mice following
inoculation in infancy, with AK-leukemic extracts, or AK-
embryos.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y., 76, 27-32 (1951)
13. GROSS, L.:
Viral (Egg.-Borne) etiology of mouse leukemia. Filtered extracts
from leukemic (58 mice, causing leukemia or parotid tumors after
inoculation into newborn C 57 brown or C3H mice).
Cancer, N.Y. 9, 778-791 (1956)
14. GUASCH, J.:
Hérédité des leucémies.
Sang. Paris 25, 384 - 421 (1954)

15. GUNZ, F.W., R.A.BORTHWICK and G.L.ROLLESTON:
Acute leukaemia in an infant following excessive intrauterine irradiation.
Lancet, 2, 190 - 192 (1958)
16. HITZIG, W.H. u. S. RAMPINI:
Leukämie bei Zwillingen, vier eigene Beobachtungen u. Literaturübersicht.
Helvet. paediatr. acta 14, 67-97 (1959)
17. HITZIG, W.H.:
La leucémie chez les jumeaux.
Rev. hemat., Paris 15, 111-114 (1960)
18. HUG, J.:
Die Leukämiefälle des Kinderspitals Zürich 1954 - 1963
Helvet. paediatr. acta 20, 56-74 (1965)
auch erschienen als med.Diss. Zürich 1964
19. HUTH, K., K. BRAND:
Ungewöhnlicher Verlauf einer Promyelozytenleukämie. Ein Beitrag zur Pathogenese der hämorrhagischen Diathesen bei akuter Promyelozytenleukämie.
Klin. Wschr. 44, 616-618 (1966)
20. KOLLER, S.:
Statistische Auswertungsmethoden.
In: *Biochemisches Taschenbuch* herausg. v. H.M. Rauen
Berlin 1964 S. 959 - 1046
21. KRIVIT, W. u. R.A.GOOD:
Simultaneous occurrence of mongolism and leukemia.
Amer. J. Dis. Child. 94, 289-293 (1957)

22. MORGANTI, G. et A. CESSERI:
Nouvelles recherches génétique sur les leucémies.
Sang. Paris 25, 421-453 (1954)
23. OEHME, J.:
Leukämie im Kindesalter, Stuttgart 1958
24. OEHME, J.:
Zur Diagnose und Therapie von Malignomen aus der kinder-
ärztlichen Sicht. Beitrag zur paediatrischen Onkologie.
Mitteilungsdienst Ges. z. Bekämpfung d. Krebskrankheiten
Nordrhein-Westfalen 3, 705-725 (1965)
25. OEHME, J.:
Nebenwirkungen von Zytostatika im Kindesalter.
In: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen herausg. v.
H.P. Kümmerle, A. Senn u.a. Stuttgart (1960) S. 1099 - 1105.
26. SOUTHAM, C.M., L.F. CRAVER, H.W. DARGEON and
J.H. BURCHENAL:
Study of natural history of acute leukemia with special reference
to duration of disease and occurrence of remissions.
Cancer, N.Y. 4, 39-59 (1951)
27. STEWARD, A.M. and D. HEWITT:
The epidemiology of human leukemia.
Brit. Med. Bull. 15, 73-77 (1959)
28. STURM, A.:
Grundbegriffe der Inneren Medizin, Stuttgart 1965
29. SUTOW, W.W., CHAIRMAN, M.E. HAGGARD, R.J. BLATTNER,
F.S. PORTER, D.E. BERGSAGEL and K.M. GRIFFITH:
Studies of ACTH, hydrocortisone and 6-mercaptopurine in the
treatment of children with acute leukemia.
J. Pediatr., S. Louis, 61, 693 - 701 (1962)

30. WEBB, A.J. and D. HEWITT:
Radiation and childhood malignancies.
Brit. Med. J. 2, 96f (1958)
31. Wissenschaftl. Tabellen Geigy 1960, S. 105
32. ZUELZER, W.:
Implications of Long-Term-Survival in acute stem cell leukemia
of childhood treated with cyclic therapy.
Blood 24, 477 - 494 (1964)
33. ZUELZER, W. and G. FLATZ:
Acute childhood leukemia: A ten-year study.
Amer. J. Dis. Child 100, 886-907 (1960)

LEBENS LAUF

Am 13. Februar 1941 wurde ich als zweiter Sohn des am 19. Januar 1945 in der Eifel gefallenen Oberforstmeisters Dr. phil. Rudolf Lipp und seiner Ehefrau Christine geb. Bausch in Berlin-Schmargendorf geboren. Da mein Vater in Hessen zunächst keine Verwendung gefunden hatte, war er als Forstassessor in das Reichsluftfahrtministerium in Berlin eingetreten. Hier, in der Reichshauptstadt wohnte ich bis zu meinem vierten Lebensjahr mit meinen Eltern.

Als 1943 auch meine Familie aus Berlin evakuiert wurde, zogen meine Mutter, mein Bruder und ich zu den Eltern meiner Mutter nach Griesheim bei Darmstadt. In der Volksschule zu Griesheim leistete ich meine gesamte Grundschulzeit ab und besuchte dann das Alte Realgymnasium, die heutige Georg-Büchner-Schule, Gymnasium, zu Darmstadt, die ich 1963 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Im Sommer-Semester des gleichen Jahres begann ich mit dem Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz, an der ich im Oktober 1965 die Ärztliche Vorprüfung bestand. Hier begann ich auch mein klinisches Studium. Ich befinde mich jetzt im 6. klinischen Semester.

Mainz, den 10. Juli 1968

Rudolf Lipp

